Aus dem Pharmakologischen Institut
der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. U. Trendelenburg

SUPERFUSION DES POSTERIOREN HYPOTHALAMUS MIT AGONISTEN UND ANTAGONISTEN DER ALPHA-ADRENOREZEPTOREN UND DOPAMINREZEPTOREN: WIRKUNG AUF DIE DURCH HYPOTHALAMISCHE STIMULIERUNG HERVORGERUFENE BLUTDRUCK- UND HERZFREQUENZSTEIGERUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

Verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

V i e t T r u c T r a n
aus My Tho

Würzburg, den 10. 05. 1982

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. U. Trendelenburg

SUPERFUSION DES POSTERIOREN HYPOTHALAMUS MIT AGONISTEN UND ANTAGONISTEN DER ALPHA-ADRENOREZEPTOREN UND DOPAMINREZEPTOREN: WIRKUNG AUF DIE DURCH HYPOTHALAMISCHE STIMULIERUNG HERVORGERUFENE BLUTDRUCK- UND HERZFREQUENZSTEIGERUNG

INAUGURAL - DISSERTATION

Verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

V i e t T r u c T r a n
aus My Tho

Würzburg, den 10. 05. 1982

Referent:	Prof. Dr. A. Philippu
Korreferent:	Prof. Dr. U. Trendelenburg
Dekan:	Prof. Dr. K. A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S :

EINLEITUNG 1

METHODEN 3
Beschreibung der doppelwandigen Kanüle 3
Elektrische Stimulierung und Superfusion des posterioren Hypothalamus mit der doppelwandigen Kanüle 4
Statistische Auswertung 8
Verwendete Substanzen 8

ERGEBNISSE 9
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Noradrenalin 9
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Adrenalin 10
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Phenylephrin 12
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Tramazolin 12
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Phenoxybenzamin 14
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Yohimbin 16
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Dopamin 20
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Apomorphin 20
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Bromocriptin 22
Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Haloperidol 25

DISKUSSION 27

ZUSAMMENFASSUNG 32

DANKSAGUNG 34

LITERATUR 35

LEBENSLAUF 43

E I N L E I T U N G

Der Hypothalamus ist als wichtiger Bestandteil des Zwischenhirns eines der übergeordneten Regulationszentren vegetativer Funktionen wie Kreislauf, Stoffwechsel, Schlaf-Wachrhythmus und Körpertemperatur (Hess, 1956). Vogt (1954) sowie Bertler und Rosengren (1959) fanden die höchste Konzentration von Noradrenalin im Hypothalamus. Das hypothalamische Noradrenalin kommt in Nervenendigungen vor (Fuxe, 1965). Die noradrenergen Nervenendigungen des Hypothalamus stammen aus Zellkörper, die im Locus coeruleus lokalisiert sind (Fuxe, 1965; Loizou, 1969; Ungerstedt, 1971, Przuntek und Philippu, 1973). Vor kurzem wurde gezeigt, daß elektrische Stimulierung des Locus coeruleus zu einer erhöhten Freisetzung von Noradrenalin im Hypothalamus führt. Interessanterweise wird die Noradrena-- linfreisetzung im Hypothalamus sowohl durch Stimulierung des ipsilateralen als auch durch Stimulierung des kontralateralen Locus coeruleus erhöht. Ein Teil der aszendierenden Axonen scheint also sich zu kreuzen, um schließlich an dem kontralateralen Hypothalamus zu enden (Philippu et al., 1979).

Neben noradrenergen besitzt der Hypothalamus jedoch auch serotoninerge und dopaminerge Nervenendigungen (Fuxe, 1965; Ungerstedt, 1971). Björklund und Nobin (1973) stellten fest, daß sich dopaminhaltige Zellkörper im dorsalen Anteil des Hypothalamus befinden. Philippu et al. (1974) konnten eine spontane Freisetzung von ^{3}H-Dopamin und ^{3}H-Noradrenalin nachweisen, nachdem der posteriore Hypothalamus mit ^{3}H-Tyrosin superfundiert worden war.

Die elektrische Stimulierung des posterioren Hapothalamus verursacht eine Blutdrucksteigerung (Karplus und Kreidl, 1927; Magoun, 1938; Folkow und Rubinstein, 1966). Diese Blutdrucksteigerung ist mit einer verstärkten Freisetzung von Katecholaminen aus hypothalamischen Nervenendigungen verbunden (Carr und Moore, 1969; Philippu, 1970; Philippu et al., 1970; Strada und Sulzer, 1971). Werden die noradrenergen Nervenendigungen

des Hypothalamus durch intraventrikuläre Injektion von 6-Hydroxydopamin degeneriert, so wird der durch elektrische Stimulierung hervorgerufene Blutdruckanstieg reduziert (Philippu et al., 1973; Philippu, 1975). Die Perfusion des Hypothalamus durch den dritten Ventrikel mit Bretylium führt auch zu einer Hemmung der pressorischen Reaktion, während die Perfusion mit Desipramin die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Blutdrucksteigerung verstärkt (Przuntek et al., 1971). Somit beeinträchtigt chemische Degeneration der katecholaminergen Nervenendigungen im Hypothalamus mit 6-Hydroxydopamin oder die Hemmung der Freisetzung von Katecholaminen aus den Nervenendigungen des Hypothalamus durch Bretylium die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung. Dagegen führt die Hemmung der Wiederaufnahme der im Hypothalamus freigesetzten Katecholamine durch Desipramin zu einer Verstärkung der pressorischen Effekte, da somit die Katecholaminkonzentration am Rezeptor erhöht wird. Es wird deshalb angenommen, daß während der hypothalamischen Stimulierung Katecholamine wie Noradrelin und Dopamin aus den dort lokalisierten Nervenendigungen freigesetzt werden und stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung vermitteln.

Ziel meiner Arbeit war es, die Bedeutung des Hypothalamus für die zentrale Regulation des peripheren arteriellen Blutdruckes zu klären sowie mehr über die Neurotransmitter zu erfahren, die sich daran beteiligen. Zu diesem Zweck wurde der posteriore Hypothalamus mit Substanzen superfundiert, die Alpha-Adreno- oder Dopaminrezeptoren stimulieren bzw. hemmen, und deren Wirkungen auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdrucksteigerung wurden untersucht. Die Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Pharmaka sowie seine elektrische Stimulierung konnte mittels einer doppelwandigen Kanüle erfolgen, die von Philippu et al. (1973) entwickelt wurde.

M E T H O D E N

Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 1,5 - 2,5 kg wurden mit Natrium-Pentobarbital (Narcoren^{R}, 36 mg/kg intraperitoneal) narkotisiert. Nach anschließender Tracheotomie wurde der Kopf in einem stereotaktischen Gerät (La précision cinématographique, Asnière) fixiert. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde in der Arteria femoralis mittels eines Statham-Elementes auf einem Physiopolygraph (Schwarzer, München) aufgezeichnet. Der Katheter, durch den die Arterie mit dem Statham-Transducer verbunden wurde, war mit Heparin (2,5 ml 0,2 % Heparin + 7,5 ml 0,9 % NaCl-Lösung) gefüllt, um die Blutgerinnung zu verhindern. Vor und nach jeder Superfusion des posterioren Hypothalamus wurden 60 ng/kg Noradrenalin mit Hilfe eines Venenkatheters, welcher in die Vena femoralis eingeführt war, intravenös injiziert. Dadurch sollte die Möglichkeit untersucht werden, ob die zentralapplizierten Pharmaka die periphere Blutbahn erreichen und dadurch die pressorischen Effekte beeinflussen. Es zeigte sich, daß die durch die intravenöse Injektion von Noradrenalin hervorgerufene Blutdrucksteigerung vor der hypothalamischen Superfusion identisch war mit derjenigen am Ende der Superfusionsversuche. Ein peripherer Angriffspunkt der zentralapplizierten Pharmaka konnte also ausgeschlossen werden.

Zur Einführung der doppelwandigen Kanüle in den Hypothalamus wurde die Schädelkalotte aufgebrochen und die Dura durchschnitten.

Beschreibung der doppelwandigen Kanüle

In allen Versuchen erfolgte die Superfusion des posterioren Hypothalamus durch eine aus V 4A-Stahl gefertigte doppelwandige Kanüle (Philippu et al., 1973) (Abb. 1). In der äußeren Kanüle von 2 mm Durchmesser und 55 mm Länge wurde eine zweite, dünnere Kanüle mit einem Durchmesser von 0,5 mm an dem oberen

Ende exzentrisch befestigt. Die innere Kanüle, deren unteres Ende noch beweglich war, war um 0,2 - 0,3 mm kürzer als die äußere Kanüle. Der Zufluß der Superfusionsflüssigkeit erfolgte durch die innere Kanüle, während der Seitenarm der Mantelkanüle zum Ausfluß diente. Durch diese Konstruktion der doppelwandigen Kanüle wird eine kontinuierliche Superfusion kleinster Hirngebiete bzw. eine gleichmäßige Verteilung der Superfusionsflüssigkeit ermöglicht (Philippu et al. 1979). Vor der Einführung in das Gehirn wurden sowohl die innere als auch die äußere Kanüle mit Mandrins verschlossen, damit die Spitzen der Kanüle während der Einführung in das Gehirn nicht durch Gewebe verstopft wurden. Mittels des unteren Randes der Mantelkanüle wurde die doppelwandige Kanüle auch zur elektrischen Stimulierung verwendet. Die Mantelkanüle wurde bis zum Spitzenrand mit Uhu-Plus^{R} isoliert.

Elektrische Stimulierung und Superfusion des posterioren Hypothalamus mit der doppelwandigen Kanüle

Die doppelwandige Kanüle wurde samt ihren Mandrins stereotaktisch mit Hilfe eines Mikrotriebes (La précision cinématographique, Asnière) in das Gehirn eingeführt. Die Spitze der Kanüle sollte den posterioren Hypothalamus (area posterior hypothalami) gerade erreichen (Abb. 2). Die Koordinaten, nach denen die Kanüle - bezogen auf einen Gerät-Nullpunkt - eingeführt wurde, betrugen: sagittal + 9 mm, lateral 2 mm, vertikal 6,5 mm. Diese Koordinaten wurden mit Hilfe des stereotaktischen Atlas von Reinoso-Suarez (1961) ermittelt. Das System ist "zentriert auf eine Nullachse, die Verbindungslinie beider äußeren Gehörgänge, in deren Mitte (Nullpunkt) die drei verschiedenen Nullebenen senkrecht zueinander stehen. Dabei verläuft die horizontale Nullebene für die Katze in der Höhe beider unteren Orbitalränder und der äußeren Gehörgänge. Die sagittale Nullebene halbiert das Gehirn im Mittelpunkt der durch die beiden äußeren Gehörgänge gelegte Nullachse" (Reinoso-Suarez, 1961).

Die Stimulierung des posterioren Hypothalamus erfolgte mit der nicht isolierten Spitze der Mantelkanüle. Der differente

Pol war am ebenfalls nicht isolierten Seitenarm der äußeren Kanüle befestigt, der indifferente Pol wurde an das ipsilaterale Ohr der Katze geklemmt. Die elektrische Stimulierung erfolgte stets mit Rechteckreizen (Frequenz 10 Hz, Dauer 6 ms, Spannung 8 - 28 V, Stimulierungsperiode 10 - 30 s) mittels eines Stimulator I (Hugo Sachs Elektronik, Buchheim). Da bei allen Versuchen etwa gleichhohe Blutdruckeffekte erreicht werden sollten, mußten in den einzelnen Versuchen verschieden lange Reizperioden zwischen 10 und 30 s benutzt werden. Der posteriore Hypothalamus wurde mit artefizieller Zerebrospinalflüssigkeit (ZSF) (Merlis, 1940) mit folgender Zusammensetzung superfundiert (g/1000 ml H_2O): NaCl 8,1, KCl 0,25, $MgCl_2$. 6 H_2O 0,265, Glucose 0,61, Na_2HPO_4 0,07, $NaHCO_3$ 1,76, $CaCl_2$. 2 H_2O 0,15. Die Superfusiongeschwindigkeit betrug 0,075 ml/min (Perfusionspumpe Unita Braun, Melsungen).

Vor dem Gebrauch wurden die Pharmaka in ZSF gelöst. Da Bromocriptin wasserunlöslich ist, wurde dieses Pharmakon in Alkohol gelöst und anschließend in ZSF, so daß die Alkoholkonzentration 5 % betrug. Vor Beginn der Superfusion wurde die ZSF auf 40° C erwärmt und anschließend mit einem Gasgemisch aus 95 % O_2 und 5 % CO_2 30 min durchperlt. Der pH dieser Lösung betrug nach der Oxygenierung 7,2 - 7,3.

Die elektrische Stimulierung wurde in allen Versuchen alle 10 min wiederholt. Die Superfusion mit ZSF erfolgte so lange, bis mindestens drei gleichgroße Blutdruckanstiege während elektrischer Stimulierung des posterioren Hypothalamus - bei gleichbleibenden Stimulationsdaten - erreicht wurden. Bei den Versuchen mit Agonisten wurde der Blutdruckanstieg immer submaximal zwischen 12,5 - 20 mmHg , bei den Versuchen mit Antagonisten zwischen 25 - 35 mmHg gewählt. Waren die oben genannten Bedingungen erfüllt, so konnte mit der Superfusion mit in ZSF gelösten Pharmaka begonnen werden. Die Stimulationsdaten blieben während der ganzen Versuchsdauer unverändert.

Zur Berechnung der prozentualen Blutdruckänderung wurde der Wert der drei gleichen pressorischen Effekte während der Superfusion mit ZSF als 100 % gesetzt. Die Superfusion mit Pharmaka erfolgte stets für 60 min. Anschließend wurde der Hypothalamus

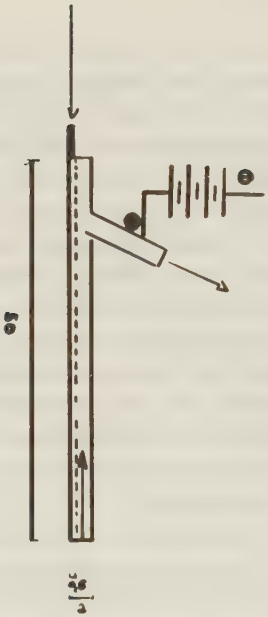


Abb. 1 Die doppelwandige Kanüle

Die doppelwandige Kanüle wurde für die Superfusion des posterioren Hypothalamus verwendet. Zur elektrischen Stimulierung wurde die Mantelkanüle bis zum Spitzenrand isoliert. Der positive Pol wurde am Seitenarm der äußeren Kanüle befestigt. Die gestrichelte Linie gibt die in der Kanüle exzentrisch befestigte innere Kanüle wieder. Die Pfeile geben den Weg der Superfusionsflüssigkeit an. Zahlenangaben in mm.

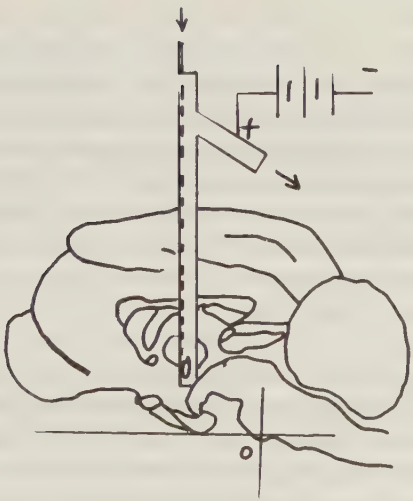


Abb. 2 Superfusion und elektrische Stimulierung des posterioren Hypothalamus mit der doppelwandigen Kanüle

Die Pfeile geben den Weg der Superfusionsflüssigkeit durch die doppelwandige Kanüle an. 0 entspricht dem Nullpunkt des stereotaktischen Gerätes.

in den meisten Versuchen mit pharmakafreier ZSF für weitere 60 min. superfundiert.

Um zwischen Wirkungen von Pharmaka und biologischer Streuung unterscheiden zu können, wurden Kontrollversuche durchgeführt, wobei der posteriore Hypothalamus 120 min. lang mit ZSF superfundiert und alle 10 min. elektrisch stimuliert wurde. Für die Beurteilung der Wirkung von Bromocriptin wurde der posteriore Hypothalamus bei Kontrollversuchen mit ZSF superfundiert, die 5 % Alkohol enthielt.

Statistische Auswertung

Die prozentualen Angaben stellten Mittelwerte und deren mittlere Fehler dar. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz diente die Varianzanalyse (Winne, 1965). Wenn nicht anders erwähnt, wurden für die Varianzanalyse die pressorischen Effekte und Herzfrequenzsteigerungen während der Superfusion mit Pharmaka und der nachfolgenden Superfusion mit pharmakafreier ZSF mit denjenigen der Kontrollversuche verglichen.

Verwendete Substanzen

Es wurden folgende Substanzen verwendet:
(±) -Noradrenalin-Hydrochlorid, (±) -Adrenalin-Bitartrat, Dopamin-Hydrochlorid, Apomorphin-Hydrochlorid (Sigma, München), Phenylephrin (Boehringer, Ingelheim/Rhein), Tramazolin-Hydrochlorid (Dr. Thomae, Biberach), Phenoxybenzamin-Hydrochlorid (Röhm-Pharma, Darmstadt), (-) -Yohimbin-Hydrochlorid (Roth, Karlsruhe), Bromocriptin-Mesilat (Sandoz, Basel), Haloperidol (Janssen, Düsseldorf).

E R G E B N I S S E

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Noradrenalin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Karplus und Kreidl (1927) sowie Magoun (1938) zeigten, daß die elektrische Stimulierung des posterioren Hypothalamus je nach Reizstärke unterschiedlich großen Blutdruckanstieg verursachte. Darüber hinaus fanden Philippu et al. (1970), daß durch diese Stimulierung Noradrenalin im Hypothalamus aus den Nervenendigungen freigesetzt wird. Es ist daher anzunehmen, daß Noradrenalin die Rolle eines Neurotransmitters im Hypothalamus spielt. Ferner kann angenommen werden, daß der arterielle Blutdruck durch Pharmaka beeinflußt werden kann, die auf noradrenerge Neurone wirken. Um nachzuweisen, ob im posterioren Hypothalamus Alpha-Adrenorezeptoren vorkommen und ob diese eine wichtige Rolle bei der Entstehung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte spielen, wurde der posteriore Hypothalamus mit Noradrenalin superfundiert.

Die elektrische Stimulierung mit der nicht isolierten Spitze der doppelwandigen Kanüle erfolgte alle 10 min. für insgesamt 120 min. mit folgenden Daten: Spannung 8 - 18 V, Stimulationsperiode 10 - 30 s (diese Zeit muß variiert werden, um in den einzelnen Versuchen etwa gleichgroße pressorische Effekte zu erreichen; siehe Methoden), Frequenz 10 Hz, Dauer 6 ms. Die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung wurde submaximal zwischen 12,5 - 20 mmHg gewählt. Die Superfusion mit dem in ZSF gelösten Noradrenalin dauerte 60 min., anschließend folgte die Superfusion mit noradrenalinfreier ZSF für weitere 60 min.

Noradrenalin wurde in verschiedenen Konzentrationen verwendet. 1×10^{-4}M und 5×10^{-4}M Noradrenalin bewirkten eine deutliche, konzentrationsabhängige Blutdrucksteigerung bis 115 % bzw. 135 % nach 60 min. Die pressorischen Effekte verstärkten

sich auf 122 % bzw. 183 % in der nachfolgenden Superfusion mit noradrenalinfreier ZSF. Zwischen den durch die obengenannten Noradrenalinkonzentrationen verursachten pressorischen Effekten und denjenigen der Kontrollversuche ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied. Die stimulierungsbedingte Tachykardie steigerte sich nicht durch die Konzentration von $1x10^{-4}M$, stieg jedoch durch $5x10^{-4}M$ Noradrenalin auf 125 % an. Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zu den Werten der Kontrollversuche (Abb. 3).

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Adrenalin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Da im Hypothalamus nicht nur noradrenerge sondern auch adrenerge Nervenendigungen vorkommen, aus denen durch Stimulierung des Locus coeruleus Adrenalin freigesetzt wird (Philippu et al., 1979), wurde der posteriore Hypothalamus mit Adrenalin superfundiert und seine Effekte auf stimulierungsbedingte Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung untersucht. Durch die doppelwandige Kanüle wurde der Hypothalamus mit verschiedenen Konzentrationen von Adrenalinsuperfundiert (Abb. 4). Die elektrische Stimulationsdaten blieben die gleichen wie beim Versuch mit Noradrenalin. $5x10^{-6}M$, $2x10^{-5}M$, $1x10^{-4}M$ und $5x10^{-4}M$ Adrenalin steigerten die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung auf 117 %, 120 %, 125 % bzw. 135 % nach 60 min. Während der nachfolgenden Superfusion mit adrenalinfreier ZSF stiegen die pressorischen Effekte bei allen Adrenalinkonzentrationen auf 164 %, 156 %, 146 % bzw. 145 % an. Die statistische Analyse ergab einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den durch die von mir verwendeten Adrenalinkonzentrationen verursachten pressorischen Effekten und denjenigen der Kontrollversuche. Auch die stimulierungsbedingte Tachykardie verstärkte sich sowohl während der Superfusion mit Adrenalin, als auch während der nachfolgenden Superfusion mit adrenalinfreier ZSF.

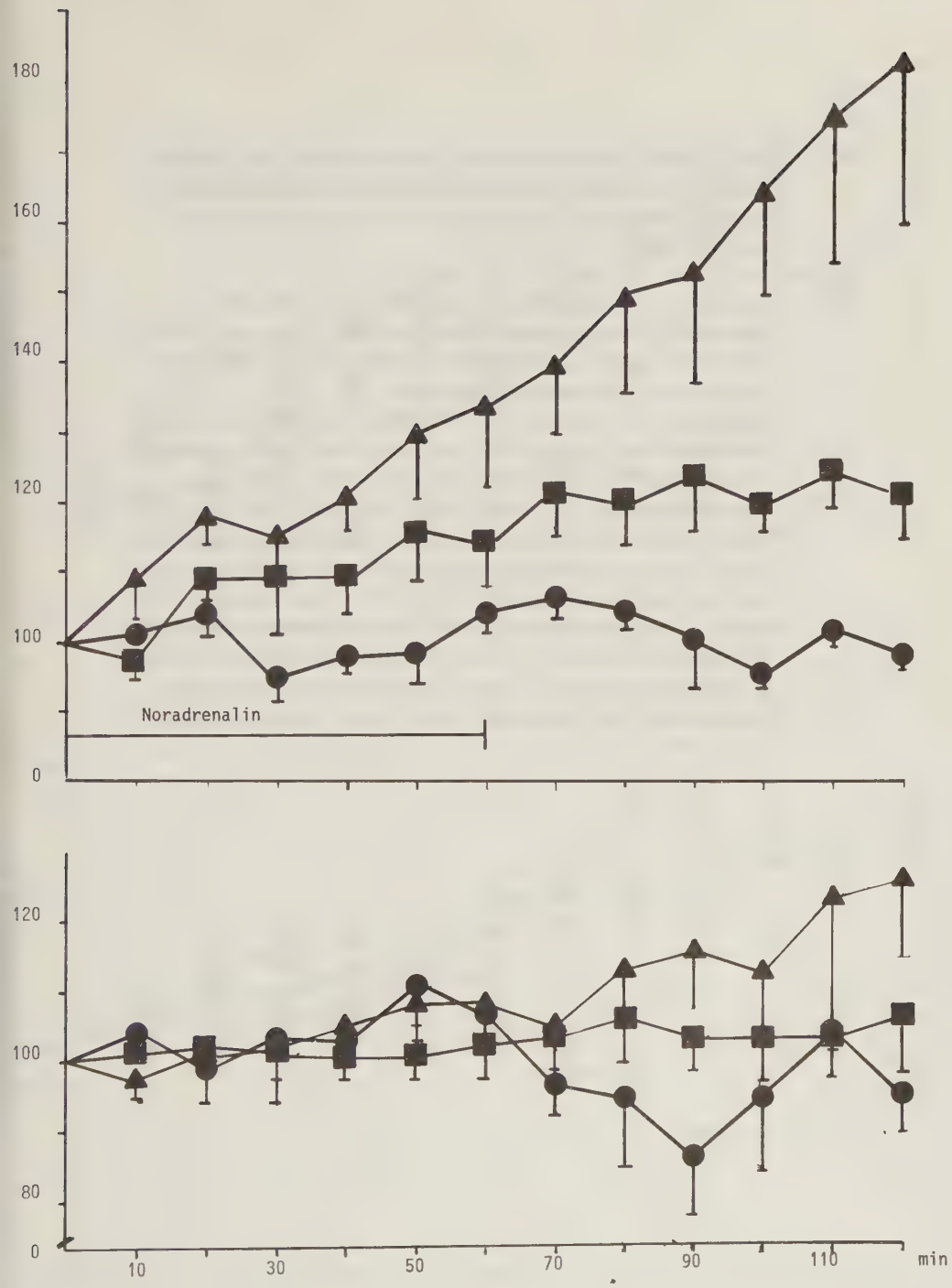

180
160
140
120
100
0
Noradrenalin
120
100
80
0
10
30
50
70
90
110
min

Abb. 3 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Noradrenalin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. prozentuale Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung von der Superfusion mit Noradrenalin gesetzt.
Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Noradrenalin. Kontrolle = volle Kreise. Superfusion mit Noradrenalin: $1x10^{-4}M$ = volle Quadrate, $5x10^{-4}M$ = volle Dreiecke. Die Superfusion wurde für 60 min. mit Noradrenalin durchgeführt, anschließend für weitere 60 min. mit noradrenalinfreier ZSF. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $1x10^{-4}M$ Noradrenalin: $p < 0{,}001$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung, b) $5x10^{-4}M$ Noradrenalin: $p < 0{,}001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0{,}05$ Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

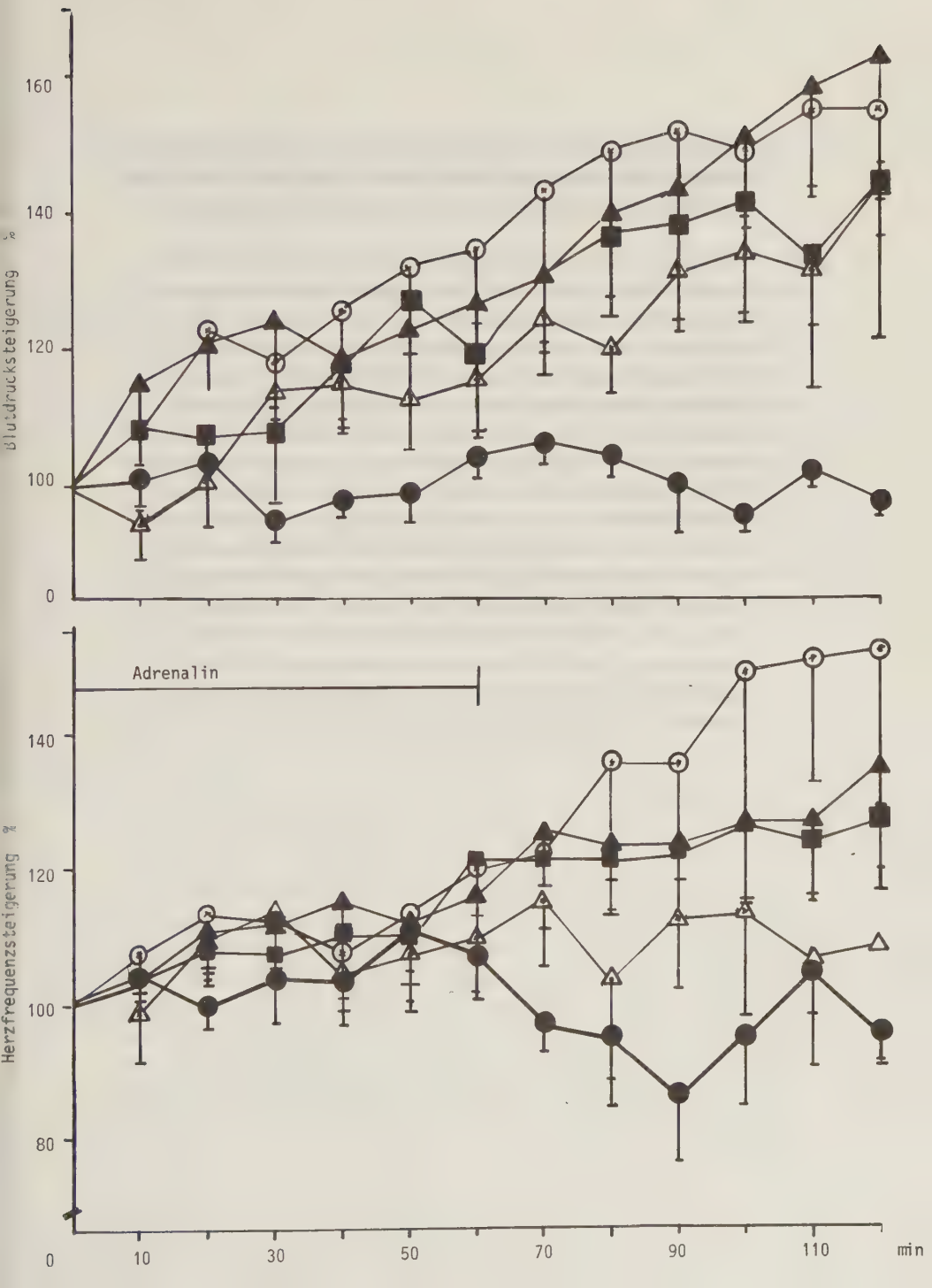

Blutdrucksteigerung %
160
140
120
100
0
Adrenalin
Herzfrequenzsteigerung %
140
120
100
80
0
10
30
50
70
90
110
min

Abb. 4 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Adrenalin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung vor der Superfusion mit Adrenalin gesetzt. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Adrenalin. Kontrolle = volle Kreise, Superfusion mit Adrenalin: $5x10^{-6}M$ = leere Dreiecke, $2x10^{-5}M$ = volle Quadrate, $1x10^{-4}M$ = leere Kreise, $5x10^{-4}M$ = volle Dreiecke. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $5x10^{-6}M$ Adrenalin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,05$ Herzfrequenzsteigerung, b) $2x10^{-5}M$ Adrenalin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,001$ Herzfrequenzsteigerung, c) $1x10^{-4}M$ Adrenalin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,001$ Herzfrequenzsteigerung, d) $5x10^{-4}M$ Adrenalin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,001$ Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Phenylephrin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Phenylephrin ist ein Alpha-Rezeptoragonist mit bevorzugter postsynaptischer Wirkung (Cambrigde et al., 1977; Steppeler et al., 1978). An peripheren Gefäßen wirkt Phenylephrin vasokonstriktorisch und kann wegen dieses Effektes zur Abschwellung der Nasenschleimhaut bei Rhinitis verwendet werden. Um die zentralen Effekte von Phenylephrin auf das kardiovaskuläre System zu studieren, wurde der posteriore Hypothalamus mit verschiedenen Konzentrationen des Pharmakons superfundiert.

Phenylephrin rief eine konzentrationsabhängige Wirkung hervor. Während $1x10^{-3}M$ Phenylephrin den stimulierungsbedingten Blutdruckanstieg signifikant steigerte (130 %), konnte $7x10^{-4}M$ Phenylephrin keinen Einfluß auf die pressorischen Effekte ausüben. Die stimulierungsbedingte Tachykardie war lediglich bei $1x10^{-3}M$ Phenylephrin erhöht (Abb. 5).

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Tramazolin: Wirkung auf die hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Tramazolin ist nach Starke et al. (1975) ein Alpha-Rezeptoragonist mit bevorzugter präsynaptischer Wirkung. Wie Phenylephrin, wirkt auch Tramazolin vasokonstriktorisch auf die peripheren Gefäße (Steppeler et al., 1978). Während der hypothalamischen Superfusion mit Tramazolin wurde eine konzentrationsabhängige, blutdrucksteigernde Wirkung beobachtet, die nach 60 min. 112 % ($5x10^{-4}M$ Tramazolin) bzw. 124 % ($1x10^{-3}M$ Tramazolin) betrug (Abb. 6). Wie in den vorherigen Versuchen war auch hier eine Verstärkung der pressorischen Effekte während der nachfolgenden Superfusion mit tramazolinfreier ZSF erkennbar. Zwischen Kontrollen und Tramazolin ergab sich ein signifikanter Unterschied. Die durch hypothalamische Stimu-

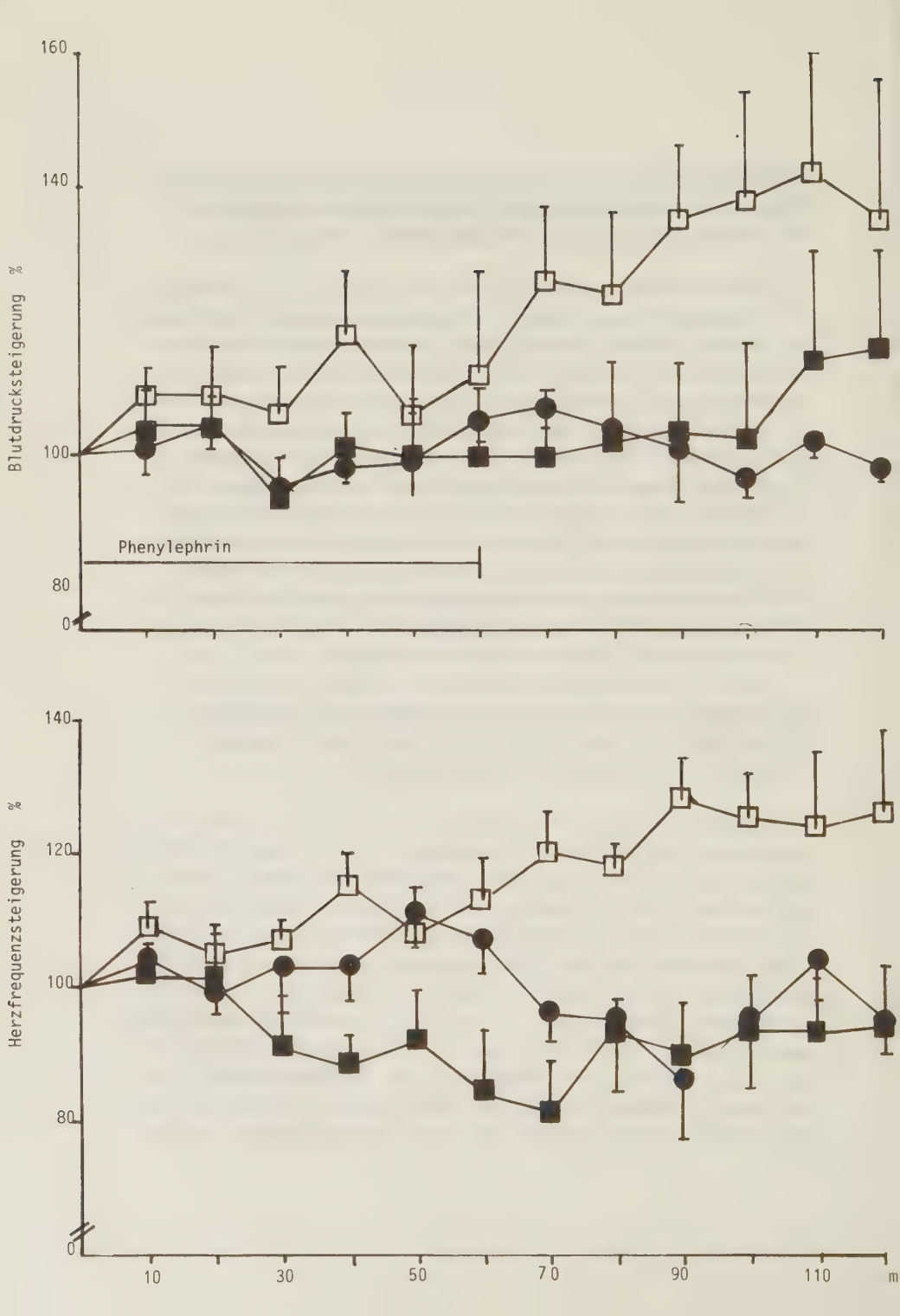

160
140
100
80
0
Blutdrucksteigerung %
Phenylephrin
140
120
100
80
0
Herzfrequenzsteigerung %
10
30
50
70
90
110
m

Abb. 5 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Phenylephrin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung vor der Superfusion mit Phenylephrin gesetzt. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Phenylephrin. Kontrolle = volle Kreise, Superfusion mit Phenylephrin: $1x10^{-3}M$ = leere Quadrate, $7x10^{-4}M$ = volle Quadrate. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $1x10^{-3}M$ Phenylephrin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,001$ Herzfrequenzsteigerung, b) $7x10^{-4}M$ Phenylephrin: keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus 6 Versuchen mit $1x10^{-3}M$ Phenylephrin und aus 9 Versuchen mit $7x10^{-4}M$ Phenylephrin.

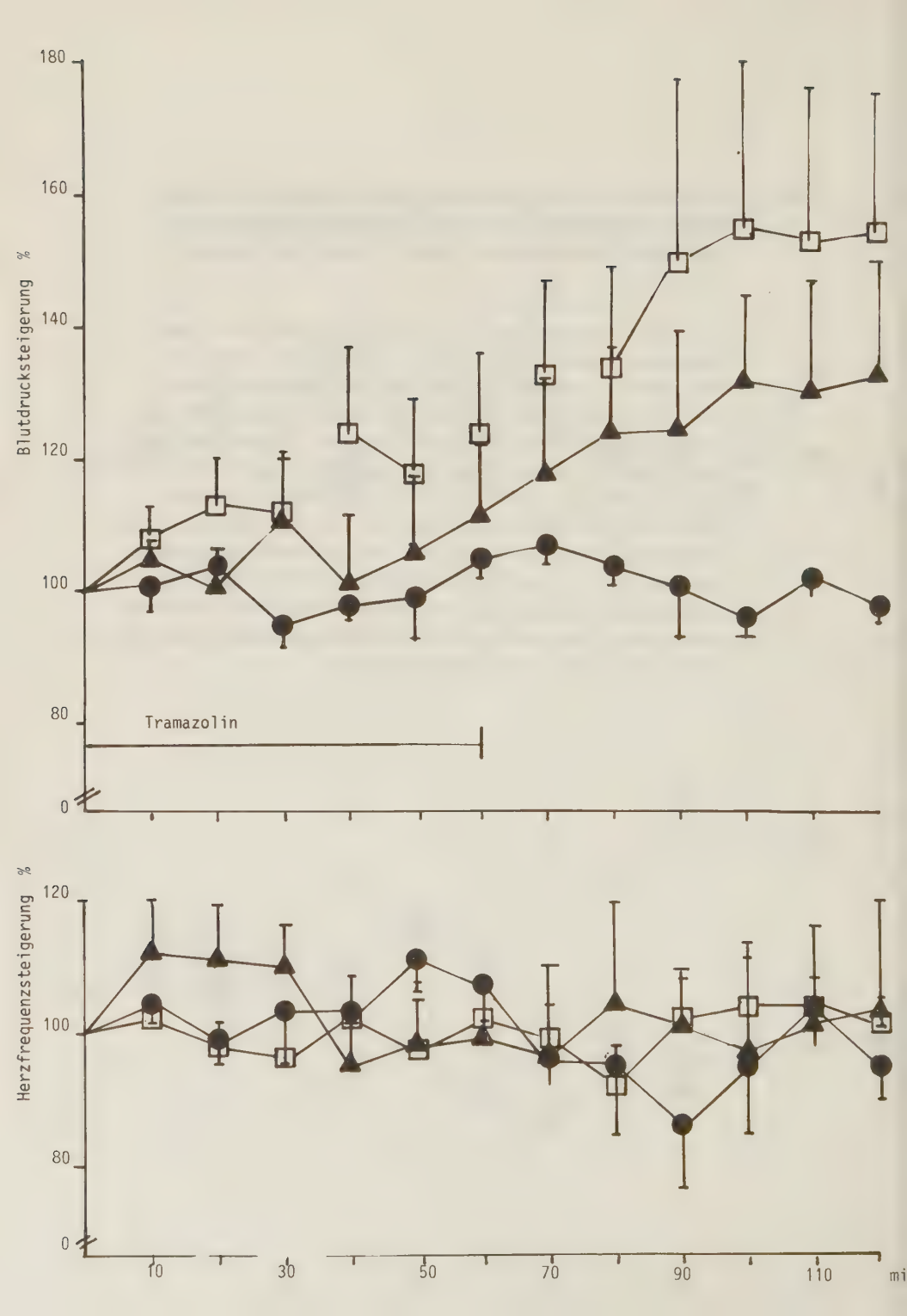

180
160
140
120
100
80
0
Blutdrucksteigerung %
Tramazolin
120
100
80
0
Herzfrequenzsteigerung %
10
30
50
70
90
110
mi

Abb. 6 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Tramazolin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung vor der Superfusion mit Tramazolin gesetzt. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Tramazolin. Kontrolle = volle Kreise, Superfusion mit Tramazolin: $1x10^{-3}M$ = leere Quadrate, $5x10^{-4}M$ = volle Dreiecke. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $1x10^{-3}M$ Tramazolin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung , b) $5x10^{-4}M$ Tramazolin: $p < 0,05$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus 6 Versuchen mit $1x10^{-3}M$ Tramazolin und aus 7 Versuchen mit $5x10^{-4}M$ Tramazolin.

lierung hervorgerufene Herzfrequenzsteigerung ließ sich nicht beeinflussen.

Superfusion des posterioren Hypthalamus mit Phenoxybenzamin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung sowie auf die Effekte von Noradrenalin.

Nachdem Substanzen mit agonistischer Wirkung auf die Alpha-Adrenorezeptoren untersucht worden waren, sollte nun auch die Wirkung von Antagonisten dieser Rezeptoren untersucht werden. Phenoxybenzamin ist ein Alpha-Rezeptorenblocker mit vorwiegend postsynaptischem Angriffspunkt (Dubocovich und Langer, 1974; Borowski et al., 1977; Constantine und Lebel, 1980).

Bei diesen Versuchen betrug die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung 25 - 35 mmHg und die Frequenz 40 Hz. Die übrigen Stimulationsdaten blieben unverändert. Die statistische Signifikanz wurde durch den t-Test nach STUDENT errechnet. Superfusion des posterioren Hypothalamus mit $1x10^{-4}$M Phenoxybenzamin rief eine signifikante Hemmung der pressorischen Effekte hervor (6,67 $\pm$ 3,18 % 60 min. nach Beginn der Superfusion mit Phenoxybenzamin; n = 6, $p < 0,001$). Die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Herzfrequenzsteigerung blieb während der Superfusion mit diesem Pharmakon unverändert (104,33 $\pm$ 12,56 %, 60 min. nach Beginn der Superfusion mit Phenoxybenzamin n = 6). Anschließend wurde der Hypothalamus mit $1x10^{-4}$M Phenoxybenzamin + $5x10^{-4}$M Noradrenalin superfundiert. Es konnte festgestellt werden, daß Phenoxybenzamin die noradrenalinbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte (Abb. 7) vollständig beseitigte. Auch die durch Noradrenalin bedingte Steigerung der Herzfrequenz wurde durch Phenoxybenzamin nahezu vollständig gehemmt (Varianzanalyse).

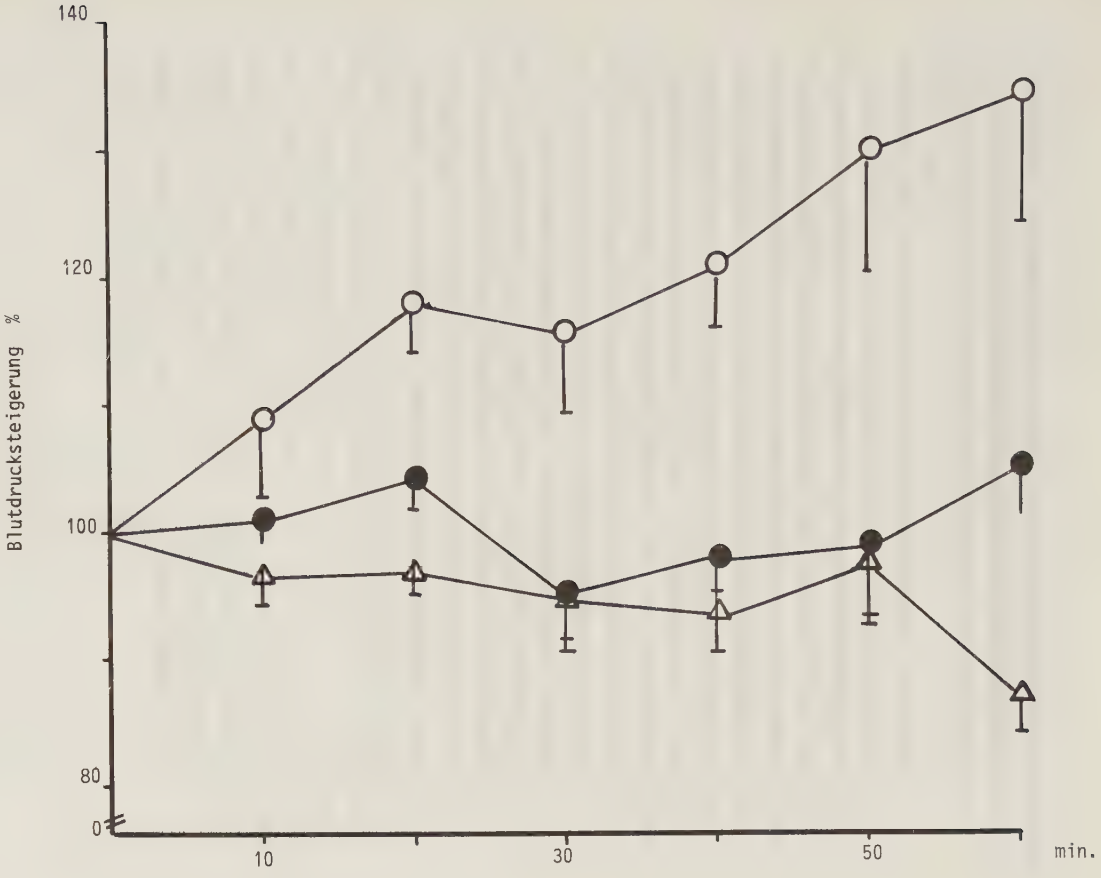

140
120
100
80
0
Blutdrucksteigerung %
10
30
50
min.

Abb. 7 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Phenoxybenzamin: Wirkung auf die noradrenalinbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte

Ordinate: prozentuale Blutdrucksteigerung. Bei den Versuchen mit Noradrenalin wurde als 100 % die Blutdrucksteigerung vor der Superfusion mit Noradrenalin gesetzt. Bei den Versuchen mit Phenoxybenzamin + Noradrenalin wurde als 100 % die Blutdrucksteigerung nach 60 min langer Superfusion mit Phenoxybenzamin. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Phenoxybenzamin + Noradrenalin. $1x10^{-4}M$ Phenoxybenzamin wurde zunächst für 60 min. lang superfundiert. Danach erfolgte die Superfusion mit $1x10^{-4}M$ Phenoxybenzamin + $5x10^{-4}M$ Noradrenalin für weitere 60 min. Kontrollen = volle Kreise, Superfusion mit $1x10^{-4}M$ Phenoxybenzamin + $5x10^{-4}M$ Noradrenalin = leere Dreiecke, $5x10^{-4}M$ Noradrenalin = leere Kreise. Zwischen $5x10^{-4}M$ Noradrenalin und $1x10^{-4}M$ Phenoxybenzamin + $5x10^{-4}M$ Noradrenalin: $p < 0,001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus 6 Versuchen.

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Yohimbin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung sowie auf die Effekte von Noradrenalin

Versuche an der Pulmonalarterie des Kaninchens zeigten, daß Yohimbin eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf präsynaptische Alpha-Adrenorezeptoren ausübt; sie führt zu einer vermehrten Noradrenalinfreisetzung (Starke et al., 1975). Dies geschieht allerdings nur in einem bestimmten Konzentrationsbereich, während höhere Konzentrationen von Yohimbin überwiegend postsynaptisch wirken.

Wie bei den Versuchen mit Phenoxybenzamin betrug auch hier die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung 25 - 35 mmHg und die Frequenz 40 Hz. Die statistische Signifikanz wurde auch durch den t-Test nach STUDENT errechnet. Der Hypothalamus wurde zunächst mit $1x10^{-4}$M Yohimbin superfundiert. Es zeigte sich, daß $1x10^{-4}$M Yohimbin die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Blutdrucksteigerung nicht beeinflußte (110,17 $\pm$ 17,42 % 60 min. nach Beginn der Superfusion mit Yohimbin, n = 6). Die durch hypothalamische Stimulierung bedingte Herzfrequenzsteigerung wurde jedoch von $1x10^{-4}$M Yohimbin signifikant verkleinert (16,30 $\pm$ 11,72 % 60 min. nach Beginn der Superfusion mit Yohimbin, n = 6, $p < 0{,}001$). Anschließend wurde der Hypothalamus mit $1x10^{-4}$M Yohimbin + $5x10^{-4}$M Noradrenalin superfundiert. Es konnte festgestellt werden, daß Yohimbin die noradrenalinbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte (Abb. 8) und der Herzfrequenzsteigerung vollständig beseitigte (Varianzanalyse).

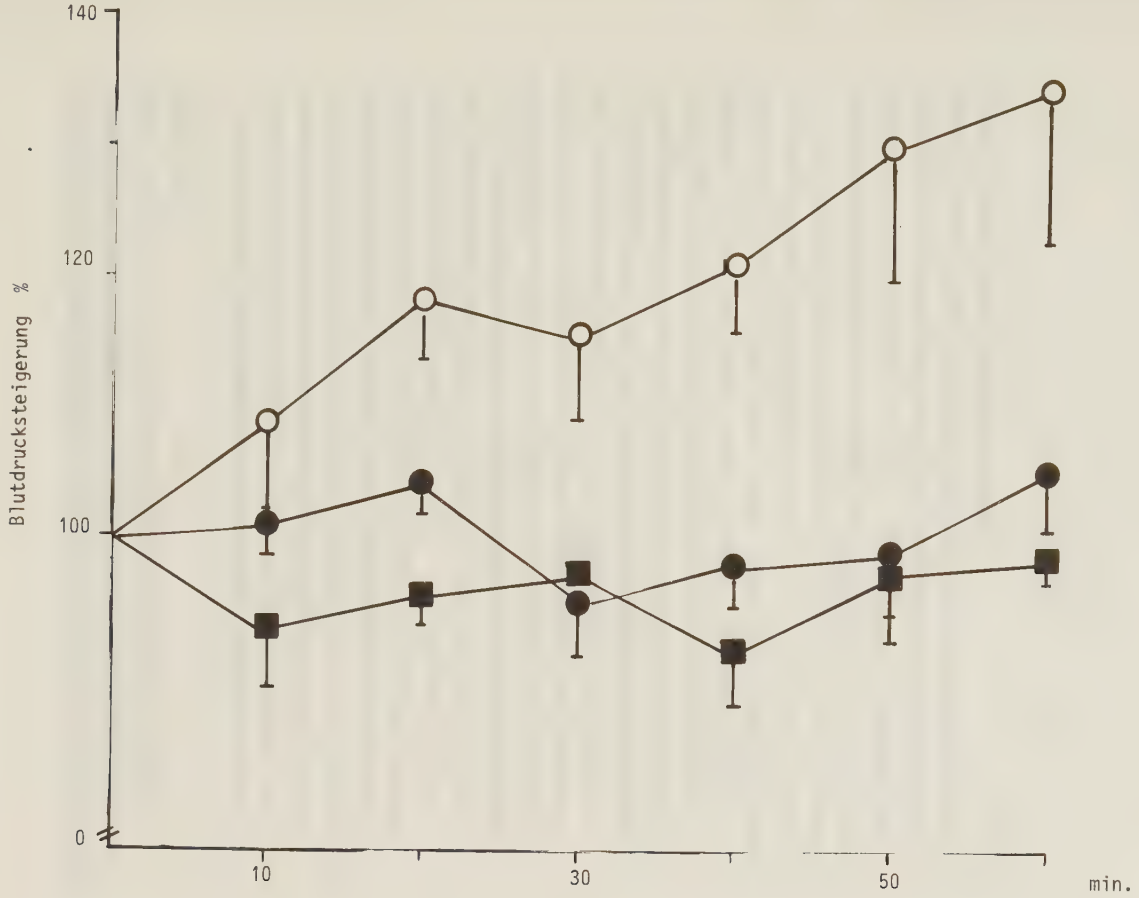

140
120
100
0
Blutdrucksteigerung %
10
30
50
min.

Abb. 8 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Yohimbin: Wirkung auf die noradrenalinbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte

Ordinate: prozentuale Blutdrucksteigerung. Bei den Versuchen mit Noradrenalin wurde als 100 % die Blutdrucksteigerung vor der Superfusion mit Noradrenalin gesetzt. Bei den Versuchen mit Yohimbin + Noradrenalin wurde als 100 % die Blutdrucksteigerung nach 60 min langer Superfusion mit Yohimbin. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Yohimbin + Noradrenalin. $1x10^{-4}$M Yohimbin wurde zunächst für 60 min. lang superfundiert. Danach erfolgte die Superfusion mit $1x10^{-4}$M Yohimbin + $5x10^{-4}$M Noradrenalin für weiter 60 min. Kontrollen = volle Kreise, $1x10^{-4}$M Yohimbin + $5x10^{-4}$M Noradrenalin = leere Dreiecke, $5x10^{-4}$M Noradrenalin = leere Kreise. Zwischen $5x10^{-4}$M Noradrenalin und $1x10^{-4}$M Yohimbin + $5x10^{-4}$M Noradrenalin: $p < 0{,}001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus 6 Versuchen.

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Dopamin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Zahlreiche Autoren (Fuxe, 1965; Ungerstedt, 1971; Björklund und Nobin, 1973) beschrieben die Existenz von Dopamin im extrapyramidalen System, aber auch im Hypothalamus. Um zu erfahren, ob Dopaminrezeptoren im posterioren Hypothalamus vorkommen und ob diese sich an der zentralen Regulation des peripheren Blutdrucks beteiligen, wurde dieses Hirngebiet mit verschiedenen Dopaminkonzentrationen superfundiert. $1x10^{-4}$M Dopamin steigerte die pressorischen Effekte auf 115 % und $1x10^{-3}$M Dopamin auf 127 % nach 60 min. Während der nachfolgenden Superfusion mit dopaminfreier ZSF verstärkte sich die stimulierungsbedingte Blutsteigerung auf 125 % ($1x10^{-4}$M Dopamin) bzw. 144 % ($1x10^{-3}$M Dopamin). Der Unterschied zu den Kontrollwerten war für die beiden Dopaminkonzentrationen signifikant. Die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Herzfrequenzsteigerung wurde während der Superfusion mit $1x10^{-4}$M Dopamin nicht beeinflußt, $1x10^{-3}$M Dopamin erhöhte diese stimulierungsbedingte Tachykardie signifikant auf 113 % (Abb. 9).

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Apomorphin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Apomorphin ist ein Dopaminrezeptoragonist (Andén et al., 1976; Strömbom, 1976). Die Superfusion des posterioren Hypothalamus sollte die Existenz der Dopaminrezeptoren in diesem Hirngebiet bestätigen; wenn nämlich hypothalamische Superfusion mit Dopamin zu einer Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte führt, kann es nicht ausgeschlossen werden, daß nicht Dopamin selbst dafür verantwortlich ist, sondern das im Hypothalamus aus dem Dopamin entstehende Noradrenalin oder gar Adrenalin.

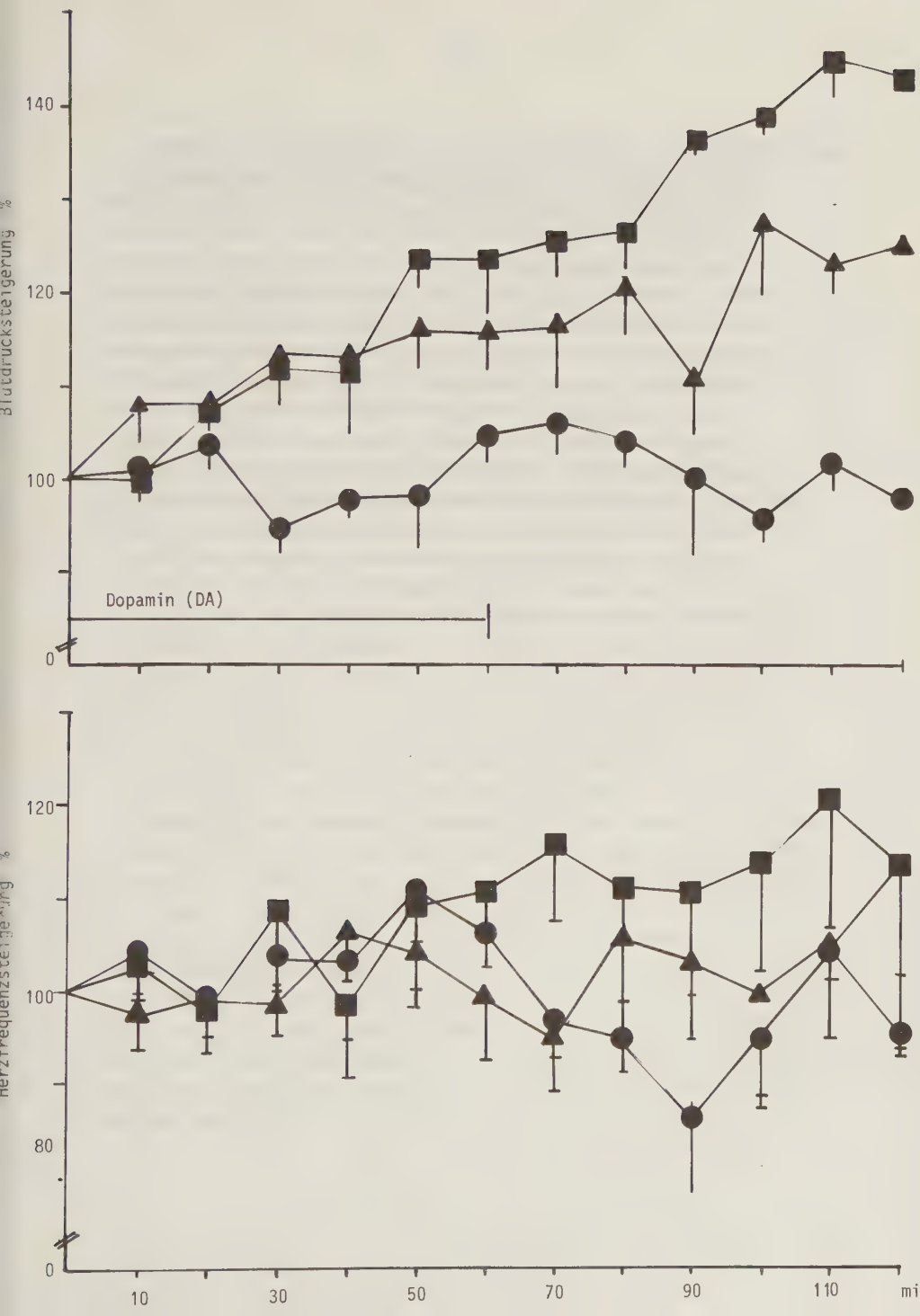

Blutdrucksteigerung %
140
120
100
0
Dopamin (DA)
Herzfrequenzsteigerung %
120
100
80
0
10
30
50
70
90
110
min

Abb. 9 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Dopamin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung von der Superfusion mit Dopamin gesetzt. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Dopamin. Kontrolle = volle Kreise, Superfusion mit Dopamin: $1x10^{-3}M$ = volle Quadrate, $1x10^{-4}M$ = volle Dreiecke. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $1x10^{-3}M$ Dopamin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,05$ Herzfrequenzsteigerung, b) $1x10^{-4}M$ Dopamin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

Superfusion mit $5x10^{-6}$M, $1x10^{-5}$M oder $1x10^{-4}$M Apomorphin steigerte den stimulierungsbedingten Blutdruckanstieg signifikant auf 115 %, 129 % bzw. 132 % (Abb. 10). Während der nachfolgenden Superfusion mit apomorphinfreier ZSF verstärkten sich die stimulierungsbedingten pressorischen Effekte auf 118 % ($5x10^{-6}$M Apomorphin), 141 % ($1x10^{-5}$M Apomorphin) bzw. 157 % ($1x10^{-4}$M Apomorphin). $1x10^{-5}$M und $1x10^{-4}$M Apomorphin steigerten die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Tachykardie, während $5x10^{-6}$M Apomorphin diese stimulierungsbedingte Herzfrequenzsteigerung nicht beeinflußte.

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Bromocriptin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Aus der gleichen Überlegung wie für Apomorphin wurde zusätzlich noch ein anderer Dopaminrezeptoragonist untersucht, das Bromocriptin. Es gehört zu den Ergotamin-Derivaten, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem ausüben (Corrodi et al., 1973, Fuxe et al., 1974). Thorner et al. (1975), Gibson et al. (1977) sowie Gibson und Samini (1978) berichteten über die dopaminagonistische Wirkung von Bromocriptin.

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Bromocriptin verursachte eine konzentrationsabhängige Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte nach 60 min. Diese betrugen 120 % ($1x10^{-6}$M Bromocriptin), 123 % ($5x10^{-6}$M Bromocriptin) bzw. 125 % ($1x10^{-5}$M Bromocriptin). Während der nachfolgenden Superfusion mit bromocriptinfreier ZSF verstärkte sich diese pressorische Reaktion auf 121 % ($1x10^{-6}$M Bromocriptin), 134 % ($5x10^{-6}$M Bromocriptin) bzw. 144 % ($1x10^{-5}$M Bromocriptin) (Abb. 11). Die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Herzfrequenzsteigerung erhöhte sich durch $1x10^{-5}$M Bromocriptin, ließ sich jedoch von den übrigen Bromocriptinkonzentrationen nicht beeinflussen.

Abb. 10 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Apomorphin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung vor der Superfusion mit Apomorphin gesetzt. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Apomorphin. Kontrolle = volle Kreise, Superfusion mit Apomorphin: $1x10^{-4}M$ = volle Dreiecke, $1x10^{-5}M$ = leere Dreiecke, $5x10^{-6}M$ = volle Quadrate. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $1x10^{-4}M$ Apomorphin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,005$ Herzfrequenzsteigerung, b) $1x10^{-5}M$ Apomorphin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0,01$ Herzfrequenzsteigerung, c) $5x10^{-6}M$ Apomorphin: $p < 0,001$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.

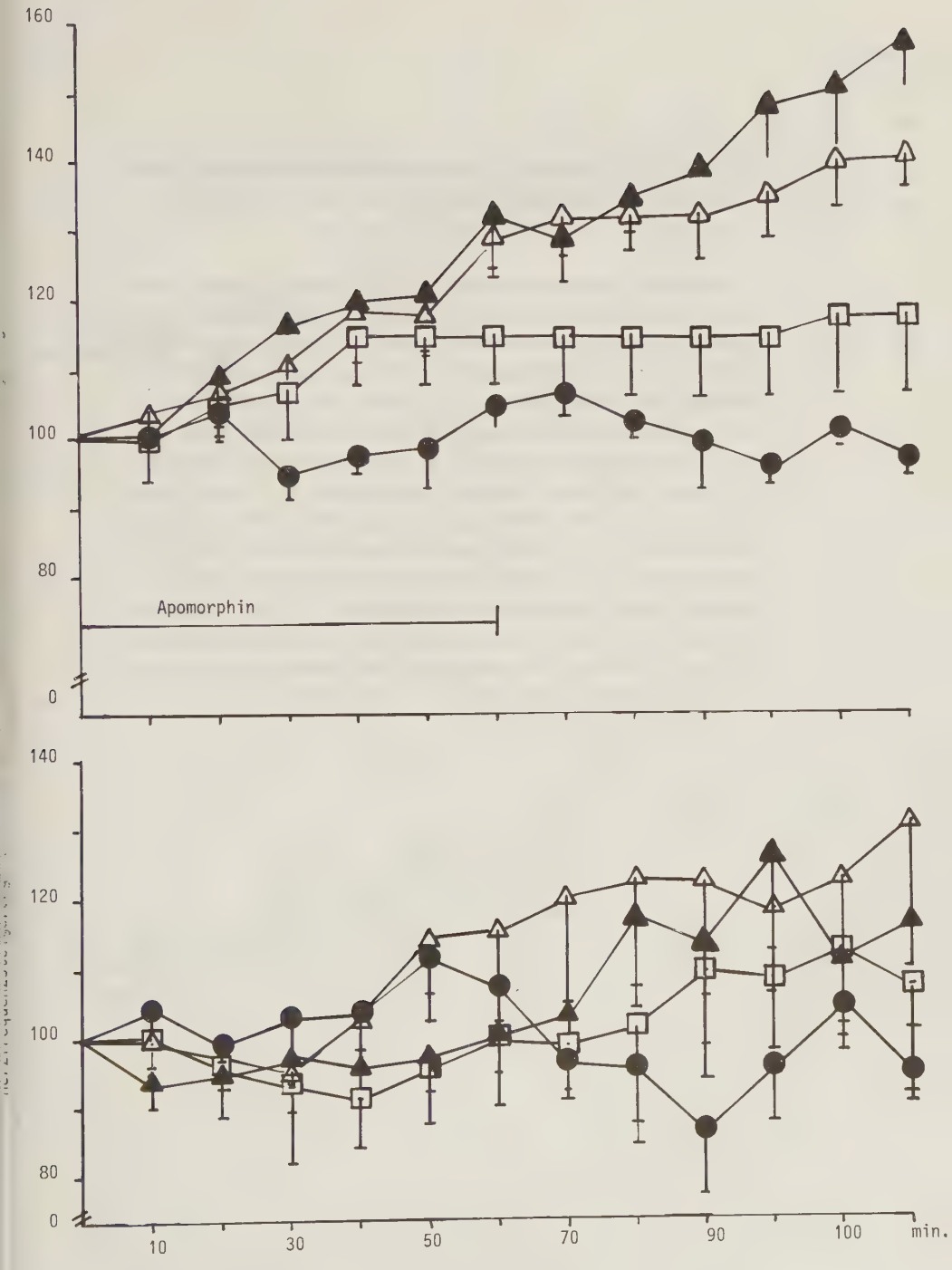
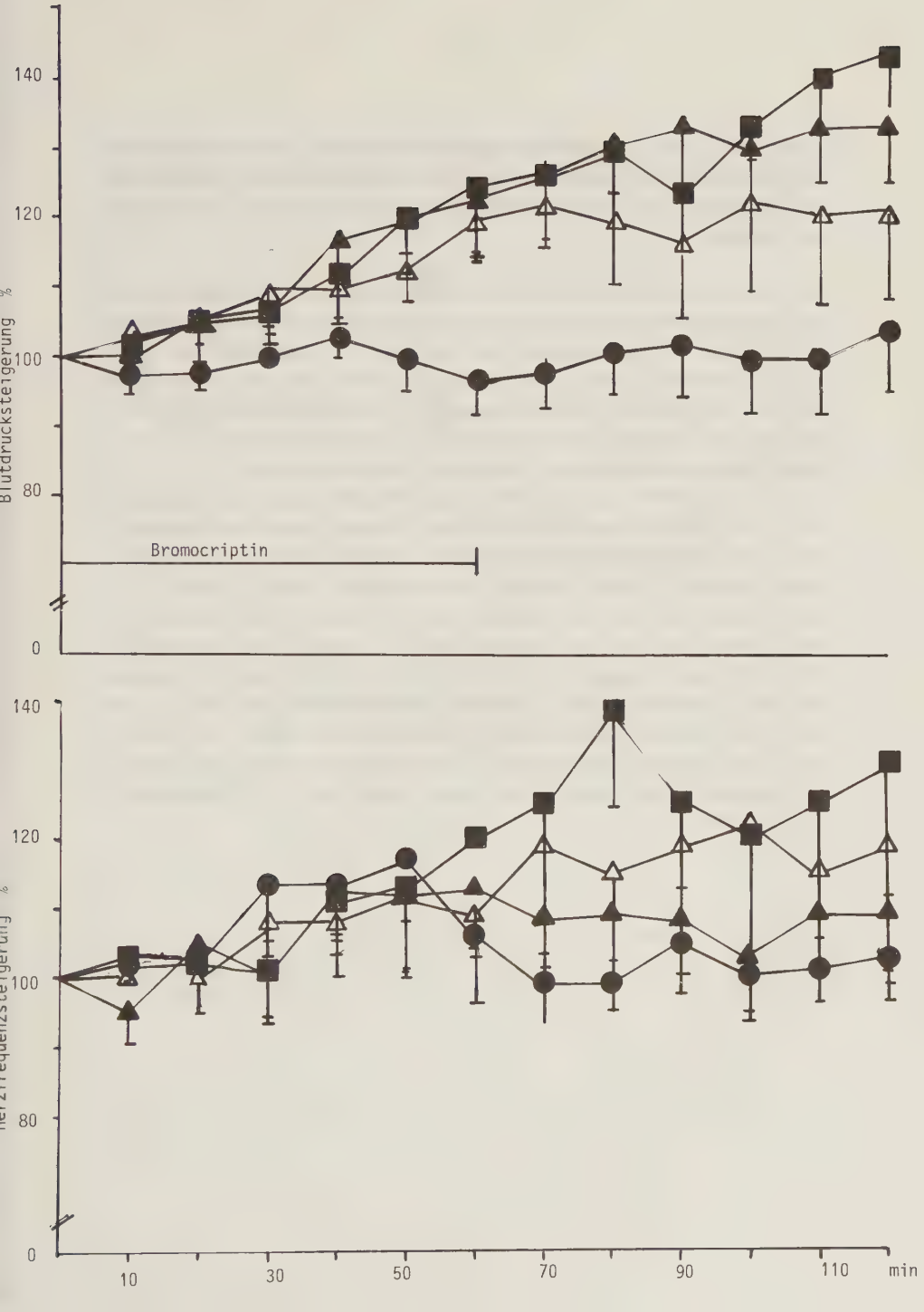

160
140
120
100
80
0
Apomorphin
140
120
100
80
0
10
30
50
70
90
100
min.

Abb. 11 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Bromocriptin: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung

Ordinaten: prozentuale Blutdrucksteigerung bzw. Herzfrequenzsteigerung. Als 100 % wurde die Blutdruck- bzw. Herzfrequenzsteigerung vor der Superfusion mit Bromocriptin gesetzt. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Bromocriptin. Kontrolle = volle Kreise, Superfusion mit Bromocriptin: $1x10^{-5}M$ = volle Quadrate, $5x10^{-6}M$ = volle Dreiecke, $1x10^{-6}M$ = leere Dreiecke. Zwischen Kontrollen und Superfusion mit a) $1x10^{-5}M$ Bromocriptin: $p < 0{,}001$ Blutdrucksteigerung, $p < 0{,}001$ Herzfrequenzsteigerung, b) $5x10^{-6}M$ Bromocriptin: $p < 0{,}001$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung, c) $1x10^{-6}M$ Bromocriptin: $p < 0{,}001$ Blutdrucksteigerung, keine Signifikanz Herzfrequenzsteigerung. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus jeweils 6 Versuchen.


Blutdrucksteigerung %
140
120
100
80
0
Bromocriptin
Herzfrequenzsteigerung %
140
120
100
80
0
10
30
50
70
90
110
min

Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Haloperidol: Wirkung auf die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung sowie auf die Effekte von Dopamin

In Ähnlichkeit mit Versuchen mit Blockern der Alpha-Adrenorezeptoren wurde auch hier ein Dopaminrezeptorblocker, Haloperidol, untersucht. Seemann und Lee (1974), Handforth und Sourkes (1975) sowie Cohen und Berkowitz (1975) fanden, daß Haloperidol nur auf die Dopaminrezeptoren hemmend wirkt, auf welche Dopamin, Apomorphin und Peribedil agonistisch wirken, nicht aber Bromocriptin, Ergocornin und Apocodein.

Die Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Haloperidol ($1x10^{-4}M$) verursachte eine signifikante Verkleinerung der durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen pressorischen Effekte. Diese betrugen nach 60 min. 92,83 $\pm$ 10,13 % (Mittelwert und mitlere Fehler aus 6 Versuchen, $p < 0,001$). Anschließend wurde der Hypothalamus mit $1x10^{-4}M$ Haloperidol + $1x10^{-4}M$ Dopamin superfundiert. Es zeigte sich, daß die dopaminbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte (86,00 $\pm$ 11,54, $n = 6$, $p < 0,001$) vollständig beseitigt wurde (Abb. 12). Die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Herzfrequenzsteigerung blieb während der Superfusion mit $1x10^{-4}$ Haloperidol unverändert.

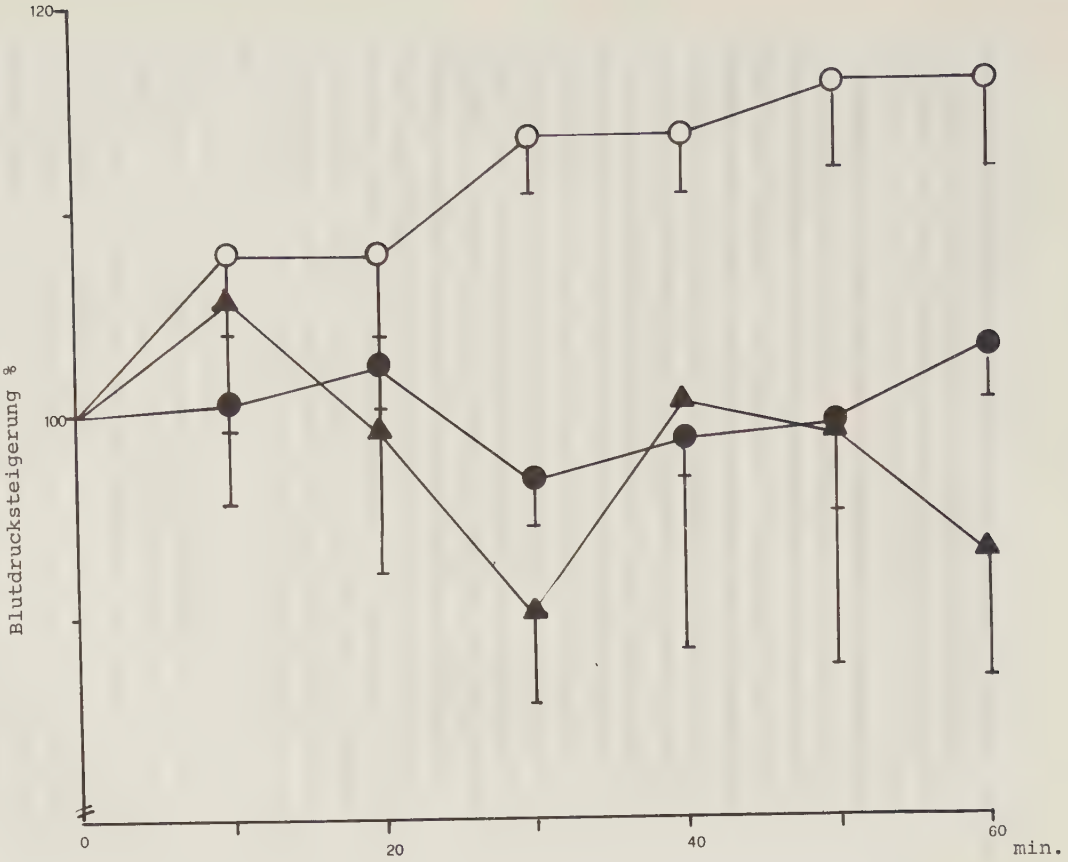

120
100
Blutdrucksteigerung %
0
20
40
60
min.

Abb. 12 Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Haloperidol: Wirkung auf die dopaminbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte

Ordinate: prozentuale Blutdrucksteigerung. Bei den Versuchen mit Dopamin wurde als 100 % die Blutdrucksteigerung vor der Superfusion mit Dopamin gesetzt, bei den Versuchen mit Haloperidol + Dopamin wurde als 100 % die Blutdrucksteigerung nach 60 min langer Superfusion mit Haloperidol. Abszisse: Zeit in min. nach Beginn der Superfusion mit Haloperidol + Dopamin. Zuerst wurde $1x10^{-4}M$ Haloperidol für 60 min. lang superfundiert. Danach erfolgte die Superfusion mit $1x10^{-4}M$ Haloperidol + $1x10^{-4}M$ Dopamin für weitere 60 min. Kontrollen = volle Kreise, Superfusion mit $1x10^{-4}M$ Haloperidol + $1x10^{-4}M$ Dopamin = volle Dreiecke, $1x10^{-4}M$ Dopamin = leere Kreise. Zwischen $1x10^{-4}M$ Dopamin und $1x10^{-4}M$ Haloperidol + $1x10^{-4}M$ Dopamin: $p < 0,001$. Mittelwerte und deren mittlere Fehler aus 6 Versuchen.

D I S K U S S I O N

Die für diese Versuche verwendete doppelwandige Kanüle (Philippu et al., 1973) ermöglicht die Superfusion des posterioren Hypothalamus und seine gleichzeitige elektrische Stimulierung. Mittels einer Perfusionspumpe wurde eine konstante Superfusionsgeschwindigkeit erreicht. Da das obere Ende der Mantelkanüle offen ist, bleibt der Druck an der Superfusionsstelle konstant und entspricht praktisch dem atmosphärischen Druck. Eine weitreichende Penetration der Pharmaka in die Umgebungen des posterioren Hypothalamus wird dadurch verhindert. Die elektrische Stimulierung des posterioren Hypothalamus erfolgt mit der nicht isolierten Spitze der doppelwandigen Kanüle.

Der arterielle Blutdruck blieb bei allen Versuchen unverändert. Es ist also unwahrscheinlich, daß während hypothalamischer Superfusion mit blutdrucksteigernden Pharmaka Spuren dieser Substanzen in die periphere Blutbahn gelangen und somit eine peripherbedingte Blutdrucksteigerung verursachen. Auch die durch i.v. Gaben von Noradrenalin bedingten Blutdrucksteigerungen vor und nach jeder Superfusion des Hypothalamus mit Pharmaka waren gleichstark. Ein peripherer Angriffspunkt der zentral applizierten Pharmaka kann also ausgeschlossen werden.

Es ist seit langem bekannt, daß der Hypothalamus eine wesentliche Rolle in der zentralen Blutdruckregulation spielt (Hess, 1956). Wird der posteriore Hypothalamus elektrisch stimuliert, so kommt es zu einer Blutdrucksteigerung (Karplus und Kreidl, 1927; Magoun, 1938; Folkow und Rubinstein, 1966), während die elektrische Stimulierung des anterioren Hypothalamus zu einem Blutdruckabfall führt (Folkow et al., 1959, 1964). Philippu et al. (1970) stellten fest, daß die elektrische Stimulierung des posterioren Hypothalamus, ebenso wie die Superfusion mit Cholinomimetika, eine vermehrte Noradrenalinfreisetzung hervorruft. Dieses Noradrenalin stammt aus den nor-

adrenergen Nervenendigungen des Hypothalamus (Philippu et al., 1970).

Die Annahme, daß katecholaminerge Systeme des Hypothalamus an der zentralen Blutdruckregulation beteiligt sind, wurde durch Versuche demonstriert, bei denen der posteriore Hypothalamus nach chemischer Degeneration seiner katecholaminergen Nervenendigungen durch 6-Hydroxydopamin elektrisch stimuliert wurde (Przuntek et al., 1971). Es zeigte sich, daß die stimulierungsbedingte Blutdrucksteigerung vermindert wird. Andererseits führt die Perfusion des Hypothalamus mit Desipramin, das die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die Nervenendigungen hemmt und somit die Noradrenalinkonzentration im Rezeptorbereich erhöht, zu einer Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte (Przuntek und Philippu, 1971).

Da Noradrenalin in der zentralen Blutdruckregulation eine große Rolle zu spielen scheint, sollte die Anwesenheit von Alpha-Adrenorezeptoren im Hypothalamus überprüft werden. Der posteriore Hypothalamus wurde deshalb mittels der doppelwandigen Kanüle mit Substanzen superfundiert, die die Alpha-Adrenorezeptoren entweder stimulieren oder hemmen. Die Superfusion mit Noradrenalin, das hauptsächlich Alpha-Adrenorezeptoren stimuliert, rief eine Steigerung der pressorischen Effekte hervor. Die stimulierungsbedingte Herzfrequenzsteigerung wurde durch $5x10^{-4}$M Noradrenalin erhöht. Auch die Superfusion mit verschiedenen Konzentrationen von Adrenalin verursachte eine Verstärkung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte. Es zeigte sich, daß Adrenalin wirksamer als Noradrenalin war. Es ist möglich, daß dies auf der Wirkung von Adrenalin sowohl auf Alpha- als auch auf Beta-Rezeptoren beruht. Die Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Adrenalin rief eine beträchtliche Steigerung der durch hypothalamische Stimulierung verursachten Tachykardie hervor. Die Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Phenylephrin verursachte eine Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß durch diese Sympathomi-

metika hauptsächlich postsynaptische Alpha-Adrenorezptoren stimuliert und dadurch die pressorischen Effekte verstärkt werden.

Starke et al. (1975) stellten fest, daß Tramazolin eine ausgeprägte agonistische Wirkung auf präsynaptische Alpha-Adrenorezeptoren besitzt. Höhre Tramazolinkonzentrationen stimulieren jedoch auch postsynaptische Rezeptoren (Starke et al., 1975). Superfusion mit diesem Pharmakon verursachte eine starke Verstärkung der durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdrucksteigerung, ohne die Herzfrequenz zu beeinflussen. Es ist wahrscheinlich, daß bei den von mir verwendeten Tramazolinkonzentrationen die postsynaptische Komponente so ausgeprägt war, daß es schließlich zu einer Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte kam. Eine Hemmung der pressorischen Effekte durch geringere Tramazolinkonzentrationen konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Ein vorwiegend präsynaptischer Alpha-Rezeptorblocker ist Yohimbin (Thoenen et al, 1964, Dubocovich und Langer, 1974; Starke et al., 1975 a, b; Doxey et al., 1977). Papeschi und Theiss (1975), Grabowska und Andén (1976) berichteten über eine Abnahme der Noradrenalinkonzentration im Gehirn nach Vorbehandlung mit Yohimbin. Borowski et al. (1977), Doxey et al. (1977), Drew (1977, 78), Suillivan und Drew (1980) sowie Andréjak et al. (1980) fanden, daß Yohimbin auch eine bei größeren Konzentrationen sichtbar werdende, hemmende, postsynaptische Wirkung besitzt. In meinen Versuchen führte die Superfusion mit Yohimbin nicht zu einer Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte. Die noradrenalinbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte wurde jedoch von Yohimbin vollständig beseitigt.

Die Superfusion des posterioren Hypothalamus mit dem Alpharezeptorblocker Phenoxybenzamin hemmte den durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Blutdruckanstieg. Ferner hob Phenoxybenzamin die verstärkende Wirkung von Noradrenalin auf

die stimulierungsbedingten pressorischen Effekte vollständig auf. Dubocovich und Langer (1974) fanden, daß Phenoxybenzamin auf die postsynaptischen Alpha-Adrenorezeptoren hemmend wirkt. Doxey et al. (1976), Borowski et al. (1977) sowie Constantine und Lebel (1980) konnten diese Beobachtung bestätigen.

Durch diese Ergebnisse konnte also die Existenz von Alpha-Adrenorezeptoren im Hypothalamus und ihre Beteiligung an der Steuerung des arteriellen Blutdrucks nachgewiesen werden. Eine weitere Charakterisierung der Alpha-Adrenorezeptoren war jedoch nicht möglich.

Björklund und Nobin (1973) berichteten, daß sich dopaminhaltige Zellkörper im Bereich des posterioren Hypothalamus befinden. Ungerstedt (1971) beschrieb die Existenz von dopaminhaltigen Neuronen im extrapyramidalen System, aber auch im Hypothalamus. Zur Klärung der Frage, ob Dopaminrezeptoren tatsächlich im Hypothalamus vorkommen und ob sie an der zentralen Blutdruckregulation beteiligt sind, wurde der posteriore Hypothalamus mit verschiedenen Dopaminkonzentrationen superfundiert. Es zeigte sich, daß Dopamin eine starke Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte verursachte.

Dennoch ist es möglich, daß nicht Dopamin selbst die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Blutdrucksteigerung verstärkt, sondern das aus ihm neugebildete Noradrenalin oder Adrenalin. Deshalb wurde die Superfusion mit Apomorphin und Bromocriptin durchgeführt.

Apomorphin ist ein Pharmakon, das sich strukurell (Goldberg et al., 1968; Rekker et al., 1972), biochemisch (Andén et al., 1967; Barnett und Fiore, 1971; Pinder et al., 1971; Patil et al., 1973) und funktionell (Andén et al., 1967; Kebabian et al., 1972; Nahorski et al., 1973) Dopamin ähnlich verhält. Die Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Apomorphin rief eine Steigerung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte hervor. Die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Herzfrequenzsteigerung wurde ebenfalls verstärkt.

Es ist ferner bekannt, daß Ergotaminderivate, wie z.B.

Bromocriptin, Dopaminagonisten sind (Corrodi et al., 1973; Fuxe et al., 1974; Del Pozo et al, 1974; Calne et al., 1974 a, b; Di Chiara et al., 1977). Wie Apomorphin, so verursachte auch die Superfusion mit Bromocriptin eine Verstärkung der stimulierungsbedingten pressorischen Effekte. Diese Wirkung scheint ebenfalls auf der Stimulierung postsynaptischer Dopaminrezeptoren im hypothalamischen Bereich zu beruhen. Die von anderen Autoren beschriebene Hemmung postsynaptischer Alpha-Adrenorezeptoren (Thorner et al., 1975; Lew et al., 1977; Gibson et al., 1977; Gibson und Samini, 1978) oder präsynaptischer Dopaminrezeptoren (Enero und Langer, 1975; Hope et al., 1976; Endo et al., 1977) durch Bromocriptin konnte in den von mir verwendeten Konzentrationen nicht festgestellt werden.

Als Blocker der Dopaminrezeptoren habe ich für meine Versuche Haloperidol verwendet. Es zeigte sich, daß Haloperidol eine Verminderung der dopaminbedingten pressorischen Effekte verursachte. Ferner verminderte dieses Pharmakon die durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdrucksteigerung.

Die Ergebnisse mit dem Dopaminagonisten Apomorphin und Bromocriphin und mit dem Dopaminantagonisten Haloperidol weisen darauf hin, daß während der Superfusion des Hypothalamus mit Dopamin die Verstärkung der stimulierungsbedingten Blutdrucksteigerung und Tachykardie auf einer spezifischen Aktivierung von Dopaminrezeptoren des Hypothalamus beruht.

Es ist also wahrscheinlich, daß Dopaminrezeptoren im posterioren Hypothalamus existieren und neben Alpha-Adrenorezeptoren, an der Entstehung der pressorischen Effekte beteiligt sind. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß mehr als ein Katecholamin des Hypothalamus in der zentralen Regualtion des arteriellen Blutdrucks beteiligt ist.

Z U S A M M E N S E T Z U N G

1. Mittels einer doppelwandigen Kanüle konnte der posteriore Hypothalamus mit verschiedenen Pharmaka superfundiert und elektrisch stimuliert werden.

2. Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Agonisten der Alpha-Adrenorezeptoren wie Noradrenalin, Adrenalin, Phenylephrin und Tramazolin verursachte eine Steigerung der pressorischen Effekte.

3. Eine Steigerung der Herzfrequenz konnte nur durch Noradrenalin, Adrenalin und Pheylephrin erreicht werden.

4. Superfusion des posterioren Hypothalamus mit dem Alpha-Adrenorezeptorblockern Phenoxybenzamin führte zu einer Verminderung der durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdrucksteigerung, nicht aber die Superfusion mit Yohimbin. Die noradrenalinbedingte Verstärkung der pressorischen Effekte wurde von Phenoxybenzamin und Yohimbin vollständig beseitigt.

5. Die noradrenalinbedingte Verstärkung der Herzfrequenzsteigerung wurde durch Phenoxybenzamin und Yohimbin signifikant vermindert. Die durch hypothalamische Stimulierung verursachte Herzfrequenzsteigerung wurde lediglich von Yohimbin verkleinert.

6. Superfusion des posterioren Hypothalamus mit Dopamin und mit den Dopaminagonisten Apomorphin oder Bromocriptin führte zu einer Verstärkung der durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufene Blutdrucksteigerung.

7. Eine Steigerung der Herzfrequenz konnte durch höhere Konzentrationen von Dopamin, Apomophin und Bromocriptin erreicht werden.

8. Superfusion des posterioren Hypothalamus mit dem Dopaminantagonisten Haloperidol führte zu einer Verminderung der durch hypothalamische Stimulierung hervorgerufenen Blut-

drucksteigerung. Darüber hinaus verursachte Haloperidol eine vollständige Hemmung der verstärkenden Wirkung von Dopamin auf die stimulierungsbedingten pressorischen Effekte.

9. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, daß im posterioren Hypothalamus Alpha-Adreno- und Dopaminrezeptoren vorkommen. Die Alpha-Adreno- und Dopaminrezeptoren scheinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Blutdrucksteigerung durch elektrische Stimulierung des Hypothalamus zu spielen. Katecholaminerge Systeme des Hypothalamus scheinen also an der zentralen Steuerung des arteriellen Blutdrucks beteiligt zu sein.

D A N K S A G U N G

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. A. Philippu für die freundliche Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit, vor allem für seine ständige Hilfsbereitschaft und viele Ratschläge, die für das Gelingen dieser Arbeit unerläßlich waren.

LITERATUREN

Andén, N.E., Rubenson, A., Fuxe, K., Hökfelt, T.: Evidence of dopamine receptor stimulation by apomorphine. J. Pharm. Pharmacol., 19, 627 (1967)

Andréjak, M., Pommier, Y., Mouillé, P., Schmitt, H.: Effects of some alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on the guinea pig ileum. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 314, 83 - 87 (1980)

Barnett, A., Fiore, J.W.: Hypotensive effects of apomorphine in anesthetized cats. Eur. J. Pharmacol., 14, 206 (1971)

Berther, A., Rosengren, E.: Occurense and distribution of catecholmines in the brain. Acta Physiol. Scand., 47, 350 - 361 (1959)

Björklund, A., Nobin, A.: Fluorescence histochemical and microspectrometric mapping of dopamine and noradrenaline cell groups in the rat diencephalon. Brain Res., 51, 193 - 205 (1973)

Borrowski, E., Starke, K., Ehrl, H., Endo, T.: A comparison of pre- and postsynaptic effects of alpha-adrenolytic drugs in the pulmonary artery of rabbit. Neurosciences, 2, 285 - 296 (1977)

Calne, D.B., Leigh, P.N., Teychenne, P.F., Bamji, A.N., Greenacre, J.K.: Treatment of parkinsonism with bromocriptine. Lancet, 7, 1355 - 1356 (1974 a)

Calne, D. B., Teychenne, P. F., Claveria, L. E., Eastman, R., Greenacre, J. K-, Petrie, A.: Bromocriptine in parkinsonism. Br. med. J., 4, 442 - 444 (1974 b)

Cambrigde, D., Davey, M.J., Massingham, R.: Prazosin, a selective antagonist of postsynaptic alpha-adreceptors. Br. J. Pharmacol., 59, 514 - 515 (1977)

Carr, L.A., Moore, K.E.: Norepinephrine: Release from brain by

D-amphetamine in vivo. Science, 164, 322 - 323 (1969)

Cohen, M. L., Berkowitz, B. A.: Differences between the effects of dopamine and apomorphine on rat aortic strip. Eur. J. Pharmacol., 34, 49 - 58 (1975)

Constantine, J. W., Lebel, W.: Complete blockade by phenoxybenzamine of alpha$_1$ but not alpha$_2$ vascular receptors in dogs and the effects of propanolol. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 314, 149 - 156 (1980)

Corrodi, H., Fuxe, K. Hökfelt, T., Lidbrink, P., Ungerstedt, U.: Effects of ergot drugs on catecholamine neurons: evidence for a stimulation of central dopamine neurons. J. Pharm. Pharmacol., 25, 409 (1973)

Del Pozo, E., Varga, L., Wyss, H. Tolis, G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter, L., Uettwiller, A.: Clinical and hormonal response to bromocriptine (CB-154) in the galactorrhea syndromes. J. clin. Endocr., 39, 18 - 26 (1974)

Di Chiara, G., Porceddu, M. L-, Vargiu, L., Stefanini, E., Gessa, G.L.: Evidence for selective and long lasting stimulation of "regulatory" dopamine receptors by bromocriptine. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 300, 239 - 245 (1977)

Doxey, J.C., Smith, C.F.C., Walker, J.M.: Slectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors. Br. J. Pharmac., 60, 91 - 96 (1977)

Drew, G.M.: Pharmacological characterisation of the presynaptic alpha-adrenoceptors in the rat vas deferens. Eur. J. Pharmacol., 42, 123 - 130 (1977)

Drew, G.M.: Pharmacological characterisation of the presynaptic alpha-adrenoceptors regulatin cholinergic activity in the guinea pig ileum. Brit. J. Pharmacol., 64, 293 - 300 (1978)

Dubocovich, M. L. Langer, S. Z.: Negative feed back regulation of noradrenaline release by the nerve stimulation in the perfused cat's spleen: difference in potency of phenoxybenzamine in blocking the pre- and postsynaptic adrenergic receptors. J. Physiol. (London), 237, 505 (1974)

Endo, T., Starke, K., Bangerter, A., Taube, H. D.: Presynaptic receptor system on the noradrenergic neurones of the rabbit pulmonary artery. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.. 296, 229 - 247 (1977)

Enero, M. A., Langer, S. Z., Rothlin, R. P., Stefano, F. J. E.: Role of an alpha-adrenoceptor in regulating noradrenaline overflow by nerve stimulation. Brit. J. Pharmacol., 44, 672 - 688 (1972)

Enero, M. A., Langer, S. Z.,: Inhibition by dopamine of ^{3}H-noradrenaline release elicited by nerve stimulation in the isolated cat's nictitating membrane. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 289, 179 - 203 (1975)

Folkow, B., Johansson, B., Öberg, B.: A hypothalamic structure with a marked inhibitory effect on tonic sympathetic activity. Acta Physiol. Scand., 47, 262 - 270 (1959)

Folkow, B., Johansson, B., Öberg, B., Prerovsky, I.: Reactions on the different serie couples vascular sections upon stimulation of the hypothalamic sympatho-inhibitory area. Acta Physiol. Scand., 61, 476 - 483 (1964)

Folkow, B., Rubinstein, E.H.: Cardiovascular effects of acute and chronic stimulation of the hypothalamus defense area in rat. Acta Physiol. Scand., 68, 48 - 57 (1966)

Fuxe, K.: Evidence for existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. Acta Physiol. Scand., 64, Suppl. 247 (1965)

Fuxe, K., Corrodi, H., Hökfelt, T., Lidbrink, P., Ungerstedt, U.: Ergocornine and 2-Br-α-ergocryptine. Evidence for prolonged dopamine receptor stimulation. Med. Biol., 52, 121 (1974)

Gibson, A., James, T., Shaw, N., Tracey, E.: The effects of some dopamine agonists and antagonists on the rat anococcygeus muscle in vitro. Brit. J. Pharmacol., 61, 471 - 472 P (1977)

Gibson, A., Samini. M.: Bromocriptine is a potent alpha-adrenoceptor agonist in the perfused mesenteric blood vessels of the rat. J. Pharm. Pharmacol., 30, 314 - 315 (1978)

Goldberg, L.I., Sonnenville, P. F., Mc Nay, J.L.: An investigation of the structural requirement for dopamine like renal vasodilatation: phenylethyl amines and apomorphine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 163, 188 (1968)

Grabowska, M., Andén, N.E.: Noradrenaline synthesis and utilisation: control by nerve impulse flow under normal conditions and after treatment with alpha-adrenoceptor blocking agents. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 292, 53 - 58 (1976)

Handforth, A., Sourkes, T.L.: Inhibition by dopamine agonist of dopamine accumulation following Gamma-hydroxybutyrat treatment. Eur. J. Pharmacol., 34, 311 - 319 (1975)

Hess, W. R.: Thalamus und Hypothalamus. Thieme Verlag, Stuttgart (1956)

Hope, W. Law, M., Mc Culloch, M. W., Rand, M. J., Story, D. F.: Effects of some catecholamines on noradrenergic transmission in the rabbit ear artery. Clin. exp. Pharmacol., 3, 15-28 (1976)

Karplus, J. P., Kreidl, A.: Gehirn und Sympathicus. VII. Über Beziehung der Hypothalamuszentren zu Blutdruck und innerer Sekretion. Pflügers Arch. Ges. Physiol., 215,

667 - 670 (1927)

Kebabian, J. W., Petzold, G. Z., Greengard, P.: Dopamine sensitive adenylate cyclase in nucleus caudatus of rat brain and its similarity tc the dopamine receptor. Proc. nat. Acad. Sci., 69, 2145 (1972)

Lew, J. Y., Hata, F., Oshashi, T., Goldstein, M.: The interaction of bromocriptine and lergotrine with dopamine and alpha-adrenaergic receptors. J. Neural. Trans., 41, 109 - 121 (1977)

Loizou, L. A.: Projection of nucleus locus coeruleus in the albino rat. Brain Res., 15, 563 - 566 (1969)

Magoun, H. W.: Excitability of the hypothalamus after degeneration of cortifugal connections from the frontal lobus. Amer. J. Physiol., 122, 530 - 532 (1938)

Merlis, J. K.: The effect of change in the calcium content of the cerebrospinal fluid on spinal reflex activity in the dog. Amer. J. Physiol., 131, 67 - 72 (1940)

Nahorski, S. R., Rogers, K. T., Binns, J.: Cerebral phosphodiestase and the dopamine receptor. J. Pharm. Pharmacol., 25, 912 (1973)

Papeschi, R., Theiss, P.: The effect of yohimbine on the turn over of brain catecholamines and serotonin. Eur. J. Pharmacol., 33, 1 - 12 (1976)

Patil, P. N., Burkman, A. M., Yamauchi, D., Hetey S.: Analysis of the effects of apomorphine and bulbocapnine in relation to the proposed dopamine receptor. J. Pharm. Pharmacol., 25, 221 (1973)

Philippu, A.: Release of catecholamines from the hypothalamus by drugs and electrical stimulation. In: New aspects of storage and release mechanism of catecholamines, S. 258 - 267. (Ed. H. S. Schürmann und Kroneberg). Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1970)

Philippu, A., Heyd, G., Burger, A.: Release of noradrenaline from the hypothalamus in vivo. Eur. J. Pharmacol., 9, 52 - 58 (1970)

Philippu, A., Przuntek, H., Rosenberg, W.: Superfusion of the hypothalamus with GABA. Effect on release of noradrenaline and blood pressure. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 276, 103 - 118 (1973)

Philippu, A., Glowinski, J., Besson, M. T.: In vivo release of newly synthetized catecholamines from the hypothalamus by amphetamine. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 282, 1 - 8 (1974)

Philippu, A.: Hypothalamic adreceptors and blood pressure. Recent advance in hypertension. Tiré à part aus dem internationalen Symposium in Monte Carlo, 7 - 14 (Ed. la Société ALINEA) Boehringer Ingelheim, Reims (1975)

Philippu, A., Dietl., H., Sinha, J.N.: In vivo release of endogeneous catecholamines in the hypothalamus. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 308, 137 - 142 (1979)

Pinder, R. M., Buston, D. A., Green, D. M.: On the dopamine like action of apomorphine. J. Pharm. Pharmacol., 23, 995 (1971)

Przuntek, H., Guimares, S., Philippu, A.: Importance of adrenergic neurons of the brain for the rise of blood pressure evoked by hypothalamic stimulation. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 271, 311 - 319 (1971)

Przuntek, H., Philippu, A.: Reduced pressor responses to stimulation of the locus coeruleus after lesion of the posterior hypothalamus. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 276, 119 - 122 (1973)

Rekker, R. F., Engel, D. J. C., Nys, G. G.: Apomorphine and its dopamine like action. J. Pharm. Pharmacol., 24, 589 (1972)

Reinoso-Suarez, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen. Merck AG, Darmstadt (1961)

Seeman, R., Lee, T.: The dopamine releasing actions of neuroleptics and ethanol. J. Pharmacol. Exp. Ther., 190, 131 (1974)

Starke, K.: Influence of intracellular on the stimulation evoked secretion of noradrenaline from sympathic nerves: evidence for an alpha-adrenoceptor mediating feed back inhibition of noradrenaline release. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 275, 11 - 23 (1972)

Starke, K., Borowski, E., Endo, T.: Preferential blockade of presynaptic alpha-adrenoceptors by yohimbine. Eur. J. Pharmacol., 34, 385 - 388 (1975 a)

Starke, K., Endo, T., Taube, H. D.: Relative pre- and postsynaptic potencies of alpha-adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 291, 55 - 78 (1975 b)

Starke, K., Endo, T., Taube, H.D.: Pre- and postsynaptic components in the effects of drugs with alpha-adrenoceptor affinity. Nature (Lond.), 254, 440 - 441 (1975)

Steppeler, A., Tanaka, T., Starke, K.: A comparison of pre- and postsynaptic alpha-adrenergic effects of pheylephrine and tramazoline on blood vessels of rabbit in vivo. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 304, 223 - 230 (1978)

Strada, S. J., Sulzer, F.: Comparative effects of p-chloramphetamine and amphetamine on metabolism an in vivo release of ^{3}H-norepinephrine in the hypothalamus. Eur. J. Pharmacol., 15, 45 - 51 (1971)

Strömbom, U.: Catecholamine receptor agonists. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 292, 167 - 176 (1976)

Sullivan, A. T., Drew, G. M.: Pharmacological characterisation of pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors in dog saphenous vein. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 314, 249 - 258 (1980)

Thoenen, H., Hurlimann, A., Haefely, W.: Dual site of action of phenoxybenzamine in the cat's spleen. Experimentia, 20, 272 - 273 (1964)

Thorner, M. O., Chait, A., Aitken, M., Benker, G., Bloom, S. R., Mortimer, C.H., Sanders, P., Stuart Mason, A., Besser, G. M.: Bromocriptine treatment of acromegaly. Br. Med. J., 1, 299 - 303 (1975)

Ungerstedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine path ways in the brain. Acta Physiol. Scand. Suppl., 367 (1971)

Vogt, M.: The concentration of sympathin in different parts of the central nerveous system under normal conditions and after administration of drugs. J. Physiol. (Lond.), 123,

Winne, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen: die Prüfung, ob sich Kurven in ihrem Verlauf unterscheiden. Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 250, 383 - 396 (1965)

LEBENSLAUF

Viet Truc TRAN

Geboren am 10. Oktober 1951 in My Tho/Süd Vietnam.
Abitur 1969 in Saigon/Süd Vietnam.
Studium der Biologie in Kiel 1970/1971.
Studium der Medizin in Würzburg.
Staatsexamen 1979 in Würzburg.
Medizinalassistenz in Delmenhorst, Uffenheim und Neuss 1980.
Seit 1980 Weiterbildung zum Arzt für Radiologie an der Universitätsklinik für medizinische Strahlenkunde Düsseldorf.

Tran Viet Truc

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80